

УДК 615.27:547.458.88

Т.Г. Разина¹, Е.П. Зуева¹, Е.Н. Амосова¹, С.Г. Крылова¹, М.Ю. Хотимченко², К.А. Лопатина¹, Л.А. Ефимова¹, Е.А. Сафонова¹, О.Ю. Рыбалкина¹

¹ НИИ фармакологии СО РАМН (634028 г. Томск, пр-т Ленина, 3),

² Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

ВЛИЯНИЕ ПЕКТИНОВ С РАЗЛИЧНОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССОЙ НА РАЗВИТИЕ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА И КАРЦИНОМЫ ЛЕГКИХ ЛЬЮИС И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОФОСФАНА У МЫШЕЙ

Ключевые слова: пектины, аденокарцинома Эрлиха, карцинома легких Льюис.

На моделях перевиваемых аденокарциномы Эрлиха и карциномы легких Льюис у мышей исследованы эффекты пектинов с различной молекулярной массой, которые вводили энтерально в дозах 50 и 100 мг/кг. Пектины с молекулярной массой до 20 кДа стимулировали рост аденокарциномы Эрлиха, а в дозе 50 мг/кг повышали противоопухолевый эффект циклофосфана. В опытах с карциномой легких Льюис все исследованные образцы не влияли на рост первичной опухоли, но пектины с молекулярной массой до 20 кДа достоверно уменьшали количество метастатических очагов и существенно повышали противометастатический эффект циклофосфана.

В структуре причин смертности населения России, как и во всех развитых странах, злокачественные новообразования занимают второе место после заболеваний сердечно-сосудистой системы [5]. Химиотерапия, остающаяся одним из наиболее востребованных методов воздействия на опухоль, характеризуется высокой токсичностью и приводит к дальнейшему истощению систем резистентности организма вследствие повреждающего действия на нормальные ткани с высоким пролиферативным потенциалом [3]. Это ставит перед исследователями задачу поиска новых безопасных средств с противоопухолевой и антиметастатической активностью, способных повысить эффективность цитостатических препаратов. Перспективным источником таких средств могут стать пектины – природные полисахариды, обнаруживаемые в первичных клеточных стенках всех высших цветковых растений, в том числе пищевых фруктов и овощей, в которых их содержание достигает 30%. Пектины выполняют множество функций в процессах роста и развития растений, а также обеспечивают их устойчивость к болезням [14]. В пищевой промышленности коммерческие пектины используются в качестве желирующих и стабилизирующих агентов.

Пектины входят в группу гликаногалактуронанов, главная цепь которых состоит из остатков α -D-галактуроновой кислоты (α -D-GalpA) [2]. Считается, что три типа полисахаридов составляют пектины: первый – линейный гомополимер, известный как гомогалактуронан, второй тип – разветвленный полимер рамногалактуронан I, третий тип – замещенные галактуронаны, из которых повсеместно встречается

рамногалактуронан II [14]. Гомогалактуронан составляет 57–69% пектина и состоит из цепи 1,4-связанной α -D-галактопиранозилурановой кислоты, в которой от 8 до 74% карбоксильных групп могут быть этерифицированы метиловым спиртом. Друг с другом гомогалактуронаны соединяются одним или двумя остатками α -L-рамнопиранозы (α -L-Rhap), включенными в основную цепь 1,2-связью. Длина гомогалактуронана не установлена, но степень его полимеризации может составлять от 30 до 200. Рамногалактуронан I составляет 7–14% пектина и состоит из основной цепи повторяющегося дисахарида [\rightarrow 4)- α -D-GalpA-(1 \rightarrow 2)- α -L-Rhap-(1 \rightarrow)]. От 20 до 80% рамноз рамногалактуронана I могут быть замещены L-арабинозой, D-галактозой, L-арабинанами, галактанами или арабиногалактанами. Боковые ветви включают α -1,5- и α -1,3-связанные арабинаны, β -1,4-связанные или β -1,3- и β -1,6-связанные галактаны и арабиногалактаны различных связей. Средняя молекулярная масса рамногалактуронана I из платана оценивается в 100–1000 кДа. Рамногалактуронан II – сравнительно небольшой по размерам полисахарид чрезвычайно сложной структуры, которая пока не установлена полностью. Он является замещенным галактуронаном, который составляет 10–11% пектина. Рамногалактуронан II построен из основной цепи гомогалактуронана с 4 боковыми ветвями сложной структуры. Он может состоять из 12 различных типов сахаров, соединенных более чем 20 различными связями, и содержит необычные сахара, такие как 2-O-метилксилоза, 2-O-метилфукоза, апиоза и другие [12].

Структуры гомогалактуронана и рамногалактуронана I чрезвычайно вариабельны в различных растениях и клеточных типах из-за различий в размере полимеров, характера ацетилирования, метоксилирования и других модификаций галактуроновой кислоты в основной цепи первого и вариаций в длине и типе боковых ветвей основной цепи второго. Больше того, производство коммерческих пектинов обычно включает их кислотную экстракцию из высушенных цитрусовых корочек или томатного жмыха, процесс, который ведет к деструкции и утрате рамногалактуронана II и некоторого количества рамногалактуронана I. В некоторых случаях коммерческий пектин подвергается щелочной или температурной обработке для получения фрагментированного и структурно модифицированного соединения. Сложная структура пектинов позволяет

Разина Татьяна Георгиевна – д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории онкофармакологии НИИ фармакологии СО РАМН, тел.: 8 (3822) 72-34-58.

Таблица 1

Физико-химические параметры исследуемых образцов пектина

Параметр	Образец		
	пектин 1	пектин 2	пектин 3
Содержание ангидрогалактуроновой кислоты, %	69,0	85,0	85,6
Степень этерификации, %	<1		
Молекулярная масса, кДа	39,3	10–20	1–10
Содержание молекулярной фракции более 20 кДа, %	100	0	0
Содержание молекулярной фракции от 10 до 20 кДа, %	0	88	15
Содержание молекулярной фракции менее 10 кДа, %	0	12	85
Содержание натрия, %	7,6	9,5	9,5
Содержание золы, %	17,5	28,0	28,0
Влажность, %	<8		

получить множество вариантов соединений с разной биологической активностью. В связи с этим следует подчеркнуть, что оценка фармакологической эффективности различных образцов должна соотноситься со структурой биологически активного полисахарида [4].

Настоящая работа посвящена оценке противоопухолевой и аниметастатической активности пектинов, различающихся молекулярными массами, на моделях перевиваемых опухолей – аденокарциномы Эрлиха и карциномы легких Льюис и их влиянию на эффективность химиотерапии.

Материал и методы. Препараты низкоэтерифицированного пектина получали из высокоэтерифицированного пектина (Copenhagen Pectin A/S, Lille Skensved, Дания), не содержащего ацетильных и амидных групп, путем щелочной деэтерификации. Для этого 100 г коммерческого высокоэтерифицированного пектина обрабатывали 1600 мл 50° этанола, содержащего 20 г NaOH при 20°С в течение 30 мин, нейтрализовали 10% раствором HCl, фильтровали и высушивали при 60°С до остаточной влажности менее 4%. Содержание галактуроновой кислоты в пектине определяли колориметрическим гидроксидифениловым методом [7], степень этерификации пектина – титриметрическим методом [1], характеристическую вязкость – вискозиметром Уббелода в смеси 0,05М раствора хлористого натрия и 0,005М раствора оксалата натрия при температуре 25°С и рН 6. Из выделенного пектина получали два образца низкомолекулярного пектина. Для этого 5% суспензию пектина в 0,5М HCl подвергали предварительному гидролизу при 90±0,5°С и постоянном перемешивании в течение 1,5 часа. Затем гидролизат охлаждали, осадок отделяли центрифугированием, промывали путем суспензирования в 10-кратном количестве 0,5М HCl и последующего центрифугирования. Отмытый осадок полигалактуроновой кислоты доводили до первоначального объема 0,5М HCl и подвергали дальнейшему гидролизу при 90±0,5°С и постоянном перемешивании в течение 10 часов. Осадок в пробах отделяли центрифугированием, а жидкую фазу нейтрализовали 5М раствором NaOH до рН 4 в присутствии 0,01М цитратного буфера и подвергали фракционированию на ультрафильтрационных мембранах с пределами пропускания 20, 10 и 1 кДа.

Исследования проводили на 140 беспородных мышцах-самках и 157 мышцах-самках линии C57BL/6, полученных из лаборатории экспериментального биомоделирования НИИ фармакологии СО РАМН (сертификат качества № 188-05). Животных массой около 20 г содержали в пластиковых клетках (по 6–8 мышей в каждой) при стандартных параметрах внешней среды (температура 20–22°С, влажность 50–55%, 12-часовой ритм освещения). Животные имели свободный доступ к воде и пище. Состав стандартной диеты был следующим (в г на 100 г): казеин – 21, холестерин – 1, сахароза – 15, крахмал – 45,9, метионин – 0,3, минералы – 3,5, смесь витаминов – 1. Содержание животных и экспериментальный дизайн были одобрены Этическим комитетом НИИ фармакологии СО РАМН и соответствовали международным правилам по уходу и содержанию экспериментальных животных.

Клетки аденокарциномы Эрлиха в количестве $7,5 \times 10^6$ единиц вводили беспородным мышам внутривентриально в 0,2 мл физиологического раствора. Животных разделяли на группы и через 24 часа после перевивки опухоли внутрижелудочно зондом вводили фукоидан, растворенный в дистиллированной воде, в дозах 50 и 100 мг/кг (ежедневно в течение 7 дней). Гомогенаты опухолевой ткани солидной карциномы легких Льюис в количестве 5×10^6 клеток в 0,1 мл физиологического раствора вводили внутримышечно мышам линии C57BL/6. Через 7 дней по вышеописанной схеме давали фукоидан (ежедневно в течение 13 дней). Цитостатический препарат «Циклофосфан» (Lens-Pharm, Co Ltd, Россия) вводили внутримышечно однократно через 72 часа после перевивки опухоли в дозе 150 мг/кг. Животным контрольной группы вводили равный объем дистиллированной воды. По окончании экспериментов мышей умерщвляли передозировкой углекислого наркоза. Объем клеток аденокарциномы Эрлиха определяли после центрифугирования асцитической жидкости в течение 5 мин при 3000 об./мин. У мышей с карциномой легких Льюис определяли массу первичного опухолевого узла, количество и площадь метастазов, вычисляли степень торможения роста опухоли, частоту метастазирования и индекс ингибирования метастазирования.

Таблица 2

Влияние пектинов на развитие аденокарциномы Эрлиха и эффективность циклофосфана у беспородных мышей-самок

Группа животных	Объем асцита, мл ($M \pm m$)	Объем опухолевых клеток, мл ($M \pm m$)	Ингибирование опухолевого роста, %
Опыт 1			
Контроль (n=5)	5,26±0,48	1,20±0,09	—
Пектин 1, 50 мг/кг (n=7)	5,80±0,49	1,30±0,12	-8
Пектин 1, 100 мг/кг (n=8)	4,38±0,42	1,26±0,16	-5
Циклофосфан (n=7)	2,69±0,39	0,70±0,12	58
Циклофосфан + пектин 1, 50 мг/кг (n=8)	2,16±0,22	0,85±0,24	29
Циклофосфан + пектин 1, 100 мг/кг (n=8)	2,99±0,77	0,41±0,06 ²	66
Опыт 2			
Контроль (n=10)	3,74±0,31	1,07±0,10	—
Пектин 2, 50 мг/кг (n=10)	5,35±0,55 ¹	1,74±0,17 ¹	-63
Пектин 2, 100 мг/кг (n=10)	5,94±0,44 ¹	1,47±0,08 ¹	-37
Циклофосфан (n=10)	3,89±0,44	0,92±0,13	14
Циклофосфан + пектин 2, 50 мг/кг (n=9)	2,67±0,62	0,58±0,16 ²	46
Циклофосфан + пектин 2, 100 мг/кг (n=9)	3,91±0,55	0,91±0,13	15
Опыт 3			
Контроль (n=10)	3,74±0,31	1,07±0,10	—
Пектин 3, 50 мг/кг (n=9)	6,04±0,35 ¹	1,80±0,18 ¹	-68
Пектин 3, 100 мг/кг (n=10)	4,73±0,69	1,26±0,20	-17
Циклофосфан (n=10)	3,89±0,44	0,92±0,13	14
Циклофосфан + пектин 3, 50 мг/кг (n=10)	2,39±0,50 ²	0,46±0,11 ²	57
Циклофосфан + пектин 3, 100 мг/кг (n=10)	4,23±0,41	1,03±0,16	3

¹ Здесь и в табл. 3 — различие с группой «контроль» статистически значимо.² Различие с группой «циклофосфан» статистически значимо.

Достоверность полученных результатов определяли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона—Манна—Уитни и точного теста Фишера.

Результаты исследования. Исследуемые образцы пектина отличались друг от друга только по одному параметру — молекулярной массе, на этом основании они были обозначены как пектин 1, пектин 2 и пектин 3 (табл. 1).

В опытах с аденокарциномой Эрлиха образец пектина 1 не влиял на объем опухолевых клеток в обеих дозах. При сочетанном введении циклофосфана с этим образцом в дозе 100 мг/кг рост опухоли подавлялся в 1,7 раза эффективнее, чем при введении одного цитостатика (табл. 2, опыт 1). Объем опухоли у мышей, которым вводили пектин 2 в дозах 50 и 100 мг/кг, был на 62,6 и 37,4% больше, чем в контрольной группе. В то же время при введении данного образца с циклофосфаном объем опухоли был в среднем на 37% меньше, чем у мышей, которым вводили только циклофосфан (табл. 2, опыт 2). Образец пектина 3 в дозе 50 мг/кг также стимулировал рост опухоли. Ее масса была на 68,2% больше, чем в контрольной группе. Однако при сочетанном введении пектина 3 с циклофосфаном масса опухоли была в среднем в 2 раза меньше, чем при введении одного циклофосфана (табл. 2, опыт 3).

В опытах с карциномой легких Льюис все исследованные пектины не влияли на рост первичного опухолевого узла и не потенцировали ни противоопухолевую, ни антиметастатическую активность циклофосфана. Образец пектина 1 в обеих дозах не влиял и на

количество метастатических очагов в легких (табл. 3, опыт 1). В то же время образцы 2 и 3 достоверно уменьшали количество метастатических узлов. В группах животных, которым вводили пектин 2 в дозах 50 и 100 мг/кг, количество метастазов было в среднем на 41 и 39% соответственно меньше, чем в контрольной группе (табл. 3, опыт 2). У животных, которым вводили образец 3 в таких же дозах, количество метастазов было в среднем на 30,3 и 22,9% соответственно меньше, чем в контрольной группе (табл. 3, опыт 3).

Обсуждение полученных данных. Эксперимент показал, что исследованные образцы пектинов не обладают противоопухолевым эффектом на обеих моделях. Больше того, низкомолекулярные пектины (с молекулярной массой до 20 кДа) стимулировали рост аденокарциномы Эрлиха. В то же время оба образца низкомолекулярных пектинов, по крайней мере в дозе 50 мг/кг, потенцировали противоопухолевый эффект циклофосфана. На модели карциномы легких Льюис именно эти образцы продемонстрировали статистически достоверный антиметастатический эффект.

Следует подчеркнуть, что уже в первых работах, посвященных противоопухолевой активности пектинов, были получены неоднозначные результаты. Добавка пектина к рациону экспериментальных животных либо не влияла на индуцированный канцерогенез [8], либо активировала этот процесс [6, 11], либо оказывала защитное действие на развитие аденокарциномы толстой кишки, вызванной азоксиметаном или диметилгидразином у крыс [9, 15]. Было показано также,

Таблица 3

Влияние пектинов на развитие карциномы легких Льюис и эффективность циклофосфана у мышей-самок линии 576BL/6

Группа животных	Масса опухоли, г	Торможение роста опухоли, %	Частота метастазирования, %	Кол-во метастазов на 1 мышь	Площадь метастазов на 1 мышь, мм ²	Масса легких, мг	Индекс ингибирования метастазов, %
Опыт 1							
Контроль (n=9)	6,29±0,25	–	100,0	24,0±0,4	45,1±11,2	н.о.	–
Пектин 1, 50 мг/кг (n=9)	6,21±0,27	–	100,0	18,4±4,8	31,7±10,6	н.о.	23
Пектин 1, 100 мг/кг (n=11)	5,58±0,24	–	100,0	25,6±3,4	53,0±1,4	н.о.	–7
Циклофосфан (n=8)	4,39±0,46	–	87,5	5,0±1,7	3,0±1,6	н.о.	79
Циклофосфан + пектин 1, 50 мг/кг (n=11)	3,81±0,37	–	81,8	3,9±1,5	3,6±1,6	н.о.	84
Циклофосфан + пектин 1, 100 мг/кг (n=9)	5,19±0,37	–	77,8	4,4±1,9	2,7±1,0	н.о.	82
Опыт 2							
Контроль (n=10)	7,56±0,30	–	100,0	50,20±2,06	97,9±20,3	380,2±31,3	–
Пектин 2, 50 мг/кг (n=10)	8,30±0,36	–10	100,0	29,60±2,63 ¹	126,4±30,6	334,5±39,5	41
Пектин 2, 100 мг/кг (n=10)	7,40±0,24	2	100,0	30,60±3,67 ¹	153,1±33,4	484,7±49,1	39
Циклофосфан (n=10)	5,74±0,25	24	100,0	10,10±3,32	5,5±2,6	200,1±7,2	80
Циклофосфан + пектин 2, 50 мг/кг (n=10)	5,95±0,22	21	100,0	16,20±3,32	4,6±1,2	196,7±5,9	68
Циклофосфан + пектин 2, 100 мг/кг (n=10)	6,20±0,24	18	100,0	16,10±2,34	7,7±2,4	219,8±5,4	68
Опыт 3							
Контроль (n=10)	7,56±0,30	–	100,0	50,20±2,06	97,9±20,3	380,2±31,3	–
Пектин 3, 50 мг/кг (n=10)	7,61±0,23	–1	100,0	35,00±3,67 ¹	129,0±27,7	412,8±26,6	–30
Пектин 3, 100 мг/кг (n=10)	7,72±0,29	–2	100,0	38,70±3,88 ¹	154,1±25,8	477,2±32,8	–23
Циклофосфан (n=10)	5,74±0,25	4	100,0	10,10±3,32	5,5±2,6	200,1±7,2	80
Циклофосфан + пектин 3, 50 мг/кг (n=10)	6,09±0,10	19	100,0	33,80±4,27	22,6±6,7	220,9±11,1	33
Циклофосфан + пектин 3, 100 мг/кг (n=10)	6,19±0,22	18	100,0	17,70±4,18	5,5±1,9	209,2±4,5	65

н.о. – не определяли.

что коммерческий пектин с относительно большой молекулярной массой связывался с поверхностью меланомных клеток В16-F1 *in vitro*, а после внутривенной инъекции усиливал агрегацию меланомных клеток и метастазирование в легкие, в то время как рН-модифицированный пектин с относительно небольшой молекулярной массой ингибировал легочное метастазирование меланомы [13]. В других опытах высокомолекулярный пектин стимулировал апоптоз в андрогенчувствительных и андрогеннечувствительных раковых клетках предстательной железы человека, при этом уровень апоптоза в 40 раз превышал таковой в интактных клетках, но рН-модифицированный цитрусовый пектин в форме препарата PectaSol практически не обладал апоптотической активностью. Кроме того, обработка пектинметилэстеразой или эндополигалактуроназой не изменяла, умеренная обработка щелочью (рН 12 в течение 4 часов) полностью нивелировала, а автоклавирование (при температуре 123,2°С в течение 30 мин), наоборот, повышало апоптотическую активность пектина [10]. Эти данные демонстрируют, что реакция опухолевых клеток зависит как от типа используемого пектина, так и от неодинаковой чувствительности самих клеток к пектинам, что в большой степени согласуется с результатами настоящей работы. Хотя польза пектинов в терапии злокачественных опухолей, особенно в торможении метастазирования, начинает все больше признаваться,

механизмы этих эффектов еще предстоит изучить. Выяснение механизмов действия этих веществ осложняется, во-первых, сложностью структуры природных пектинов, во-вторых, ее изменением в процессе экстракции из растений и, в-третьих, дополнительными модификациями структуры различными методами фрагментации, используемыми для получения специализированных пектинов. Анализ этих факторов необходим для разработки правильной стратегии применения пектинов и их производных в терапии злокачественных новообразований.

Литература

1. Афанасьев С.П., Чирва В.Ю., Кацева Г.Н. и др. Модификация титриметрического метода анализа пектиновых веществ // *Химия природ. соединений*. 1984. № 4. С. 428–431.
2. Оводов Ю.С. Современные представления о пектиновых веществах // *Биоорганич. химия*. 2009. Т. 35, № 3. С. 293–310.
3. Поддубная И.В. Достижения современной химиотерапии // *Современная онкология*. 2003. Т. 5, № 2. С. 26–27.
4. Хотимченко Ю.С., Кропотов А.В., Хотимченко М.Ю. Фармакологические свойства пектинов // *Эфферентная терапия*. 2001. Т. 7, № 4. С. 22–36.
5. Якубовская Р.И. Современные представления о молекулярных механизмах канцерогенеза и опухолевой прогрессии как основа для разработки новых методов терапии злокачественных новообразований // *Российский онкологический журнал*. 2000. № 6. С. 42–50.
6. Bauer H.G., Asp N.-G., Dahlqvist A. et al. Effect of two kinds of pectin and guar gum on 1,2-dimethylhydrazine initiation of colon tumors and on fecal β -glucuronidase activity in the rat // *Cancer Res*. 1981. Vol. 41, No. 6. P. 2518–2523.

7. Blumenkrantz S, Asboe-Haunsen G. New method for quantitative determination of uronic acids // *Anal. Biochem.* 1973. Vol. 54, No. 2. P. 484–489.
8. Freeman H.J., Spiller G.A., Kim Y.S. A double-blind study on the effects of differing purified cellulose and pectin fiber diets on 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colonic neoplasia // *Cancer Res.* 1980. Vol. 40. P. 2661–2665.
9. Heitman D.W., Hardman W.E., Cameron I.L. Dietary supplementation with pectin and guar gum on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in rat // *Carcinogenesis.* 1992. Vol. 13, No. 5. P. 815–818.
10. Jackson C.L., Dreaden T.M., Theobald L.K. et al. Pectin induces apoptosis in human prostate cancer cells: correlation of apoptotic function with pectin structure // *Glycobiology.* 2007. Vol. 17, No. 8. P. 805–819.
11. Jacobs L.R., Lupton J.R. Relationship between colonic luminal pH, cell proliferation, and colon carcinogenesis in 1,2-dimethylhydrazine treated rats fed high fiber diets // *Cancer Res.* 1986. Vol. 46, No. 4. Pt. 1. P. 1727–1734.
12. O'Neill M.A., Ishii T., Albersheim P., Darvill A. Rhamnogalacturonan II: structure and function of a borate cross-linked cell wall pectic polysaccharide // *Annu. Rev. Plant Biol.* 2004. Vol. 55. P. 109–139.
13. Platt D., Raz A. Modulation of the lung colonization of B16-F1 melanoma cells by citrus pectin // *J. Natl. Cancer Inst.* 1992. Vol. 84, No. 6. P. 438–442.
14. Ridley B.L., O'Neill M.A., Mohnen D. Pectins: structure, biosynthesis, and oligogalacturonide-related signaling // *Phytochemistry.* 2001. Vol. 57, No. 6. P. 929–967.
15. Watanabe K., Reddy B.S., Weisburger J.H., Kritchevsky D. Ef-

fect of dietary alfalfa, pectin and wheat bran on azoxymethane- or methylnitrosourea-induced colon carcinogenesis in F344 rats // *J. Natl. Cancer Inst.* 1979. Vol. 63, No. 1. P. 141–145.

Поступила в редакцию 12.01.2010.

EFFECTS OF PECTINS OF VARIOUS MOLECULAR MASS ON GROWTH OF EHRLICH ADENOCARCINOMA AND LEWIS LUNG CARCINOMA, CYCLOPHOSPHAN EFFICIENCY IN MICE

T.G. Razina¹, E.P. Zueva¹, E.N. Amosova¹, S.G. Krylova¹, M.Yu. Khotimchenko², K.A. Lopatina¹, L.A. Efimova¹, E.A. Safonova¹, O.Yu. Ryibalkina¹

¹ Research Institute of Pharmacology, SB RAMS (3 Lenina Av., Tomsk, 634028, Russia), ² Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av., Vladivostok, 690950, Russia)

Summary – Using models of passaged Ehrlich adenocarcinoma and Lewis lung carcinoma in mice, the authors have studied effects of pectins with various molecular mass that were orally introduced at a dose of 50 and 100 mg/kg. The pectins with molecular mass of up to 20 kDa induced Ehrlich adenocarcinoma growth; the 50 mg/kg dose increased antitumor effect of cyclophosphan. Experiments with Lewis lung carcinoma showed that all specimens have had no effect on the growth of primary tumor. This notwithstanding, the pectins with molecular mass of up to 20 kDa reliably decreased the number of metastatic foci and considerably increased anti-metastatic effect of cyclophosphane.

Key words: pectins, Ehrlich adenocarcinoma, Lewis lung carcinoma.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 2, p. 32–36.

УДК 615.27:547.485.5

Т.Г. Разина¹, Е.П. Зуева¹, Е.Н. Амосова¹, С.Г. Крылова¹, М.Ю. Хотимченко², К.А. Лопатина¹, Л.А. Ефимова¹, Е.А. Сафонова¹, О.Ю. Рыбалкина¹

¹ НИИ фармакологии СО РАМН (634028 г. Томск, пр. Ленина, 3),

² Владивостокский государственный медицинский университет (690990, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

ВЛИЯНИЕ ФУКОИДАНА ИЗ МОРСКОЙ БУРОЙ ВОДОРΟΣЛИ *LAMINARIA JAPONICA* НА РАЗВИТИЕ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА И КАРЦИНОМЫ ЛЕГКИХ ЛЬЮИС И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОФОСФАНА У МЫШЕЙ

Ключевые слова: фукоидан, бурые водоросли, аденокарцинома Эрлиха, карцинома легких Льюис.

Исследованы противоопухолевые и противометастатические эффекты сульфатированного полисахарида фукоидана, выделенного из морской бурой водоросли *Laminaria japonica*, на моделях перевиваемых аденокарциномы Эрлиха и карциномы легких Льюис у мышей. Средняя молекулярная масса исследованного образца составляла 75 кДа. Фукоидан вводили энтерально в дозах 50 и 100 мг/кг. Фукоидан не влиял на развитие аденокарциномы Эрлиха и эффективность циклофосфана. В дозе 100 мг/кг фукоидан незначительно, но достоверно уменьшал массу первичной опухоли карциномы легких Льюис и в обеих дозах достоверно уменьшал количество метастатических очагов. На фоне фукоидана антиметастатический эффект циклофосфана повышался в 1,7–2,5 раза.

Фукоиданы представляют собой семейство сульфатированных полисахаридов, встречающихся в морских бурых водорослях, а также в некоторых морских беспозвоночных, в частности в морских ежах и голо-

туриях [8]. В работах, посвященных изучению строения фукоиданов, показано, что химический состав и структура этих полисахаридов может быть очень сложной и значительно изменяется в зависимости от вида водоросли. Согласно модели, предложенной Патанкармом и др., основная часть фукоидана из водоросли *Fucus vesiculosus* представлена полимерной цепью молекул фукозы, связанных между собой α -(1→3) связями. Некоторые остатки фукозы сульфатированы в положении C-4. Через каждые 2–3 остатка фукозы к основной цепи присоединяются боковые цепочки фукозы, формируя разветвленный полимер фукоидана [9]. Позднее было показано, что фукоидан может состоять из чередующихся 1,3- и 1,4-связанных остатков α -L-фукопиранозы или представлять собой гетерополимер фукозы, галактозы и следовых количеств ксилозы, а также других сахаров, в том числе маннозы, глюкозы и глюкуроновой кислоты [3]. Несмотря на то, что точная структура фукоидана остается невыясненной, он привлекает к себе внима-

Разина Татьяна Георгиевна – д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории онкофармакологии НИИ фармакологии СО РАМН, тел.: 8 (3822) 72-34-58.